

51

Int. Cl. 2:

**C 07 D 403/12**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 413/12

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 28 34 114 A 1**

11

# **Offenlegungsschrift 28 34 114**

21

Aktenzeichen:

P 28 34 114.2

22

Anmeldetag:

1. 8. 78

43

Offenlegungstag:

14. 2. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

—

54

Bezeichnung:

Polyalkoxyphenylpyrrolidone III, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

72

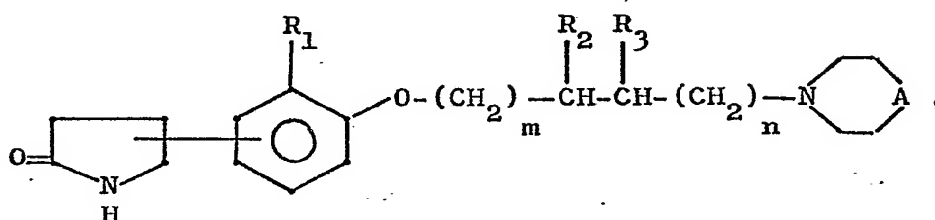
Erfinder:

Seidelmann, Dieter, Dr.; Schmiechen, Ralph, Dr.; Paschelke, Gert; Müller, Bernd, Dr.; 1000 Berlin

**DE 28 34 114 A 1**

# Patentansprüche

## 1. Polyalkoxyphenylpyrrolidone der allgemeinen Formel (I)



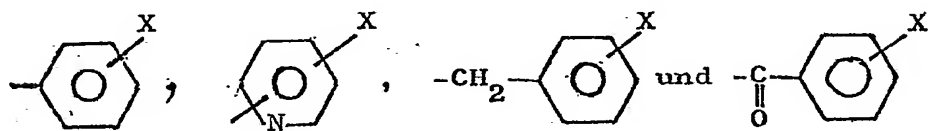
worin

$R_1 = \text{H oder } \text{OCH}_3$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden  
und H, gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl  
mit 1-4 C-Atomen, OH, Acyloxy mit bis zu 6 C-Atomen und  
-Alkoxy mit bis zu 3 C-Atomen,

m und n ganze Zahlen von 0 bis 3 und

A Sauerstoff, Schwefel,  $\text{N-R}_5$  und  $\text{CH-R}_5$  mit  $R_5$  in der

Bedeutung von H,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$  (Y = O, S oder N),

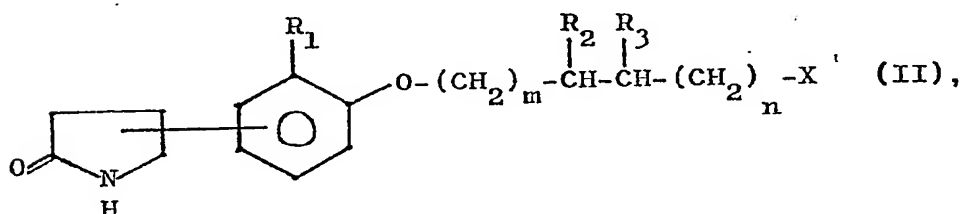


(X = H, Alkyl und Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen,  
Halogen,  $-\text{CF}_3$  und  $-\text{O-CF}_3$ ), bedeuten und  
deren Salze.

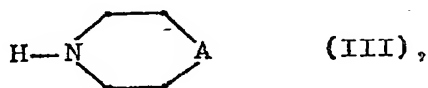
2. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4-phenylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
3. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4- (3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
4. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4- (2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
5. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4- (2-pyridino)-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
6. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4- (2-carboxyfuryl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
7. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4-piperidin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
8. 4- [4-Methoxy-3- (3-morpholinyl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl]-2-pyrrolidon
9. 4- {4-Methoxy-3- [3- (4- (4-fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl} -2-pyrrolidon
10. 4- [3-Methoxy-4- (3- (4-phenylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon

11. 4-{3-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon
12. 5-{3-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxyphenyl}-2-pyrrolidon
13. 3-{3-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxyphenyl}-2-pyrrolidon
14. 4-{4-Methoxy-3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-äthoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon
15. 4-{4-Methoxy-3-[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon
16. 4-{4-Methoxy-3-[3-(4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon
17. 4-{4-Methoxy-3-[4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon
18. 4-[4-Methoxy-3-(3-(4-piperazin-1-yl)-2-acetoxypoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon
19. 4-[4-Methoxy-3-(3-(4-piperazin-1-yl)-1-methyl-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon

20. 4-{4-Methoxy-3-[3-(4-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon-dihydrochlorid.
21. 4-{4-Methoxy-3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-äthoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon-dihydrochlorid.
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Phenyl-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel II



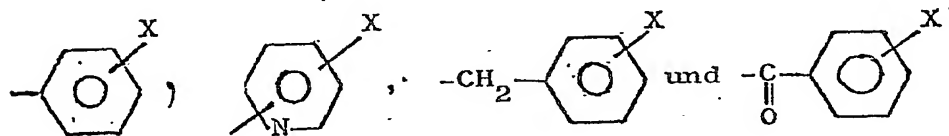
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben und  $X$  Chlor oder mit dem  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine Epoxidgruppierung darstellt, mit einem sekundären cyclischen Amin der allgemeinen Formel III



worin

A Sauerstoff, Schwefel,  $\text{>N-R}_5$  und  $\text{>CH-R}_5$  mit  $R_5$  in der

Bedeutung von H,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_4\text{H}_4\text{Y}$  ( $\text{Y} = \text{O}, \text{S} \text{ oder } \text{N}$ ),

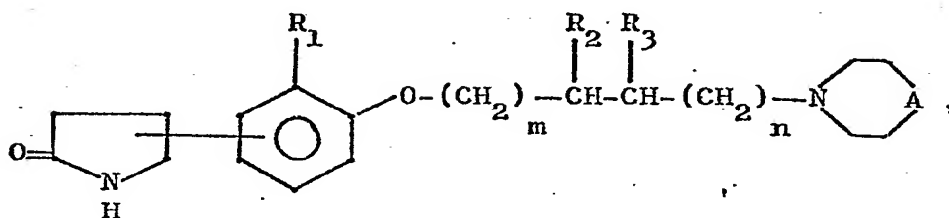


(X = H, Alkyl und Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen,  $-\text{CF}_3$  und  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ), bedeutet, in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur kondensiert und gegebenenfalls vorhandene freie Hydroxygruppen in an sich bekannter Weise verestert und das erhaltene freie Amin der Formel I mit einer Säure, vorzugsweise mit Chlorwasserstoffsäure, in sein Salz überführt.

23. Arzneimittel auf Basis von Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 21.

Polyalkoxyphenylpyrrolidone III,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und  
ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Polyalkoxyphenylpyrrolidone der allgemeinen Formel (I)



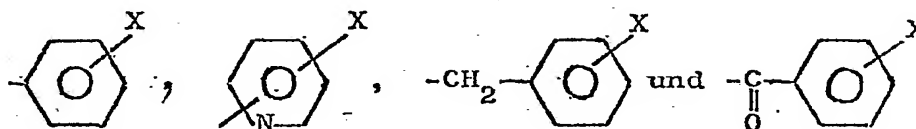
worin

$R_1$  = H oder  $OCH_3$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden und H, gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl mit 1-4 C-Atomen, OH, Acyloxy mit bis zu 6 C-Atomen und Alkoxy mit bis zu 3 C-Atomen,

m und n ganze Zahlen von 0 bis 3 und

A Sauerstoff, Schwefel,  $\text{N-R}_5$  und  $\text{CH-R}_5$  mit  $R_5$  in der

Bedeutung von H,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$  (Y = O, S oder N),



(X = H, Alkyl und Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen,  $-\text{CF}_3$  und  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ) bedeuten und deren Salze.

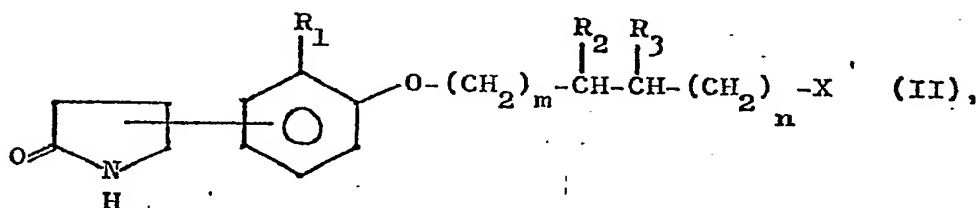
Unter Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen sind niedere Alkylreste zu verstehen, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, i-Butyl und tert.-Butyl.



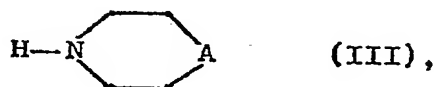
Unter Acyloxy mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen sind Säurereste von physiologisch verträglichen Säuren zu verstehen. Bevorzugte Säuren sind beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure und Capronsäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gefäß-erweiternde und blutdrucksenkende Wirkung. Sie zeigen überraschenderweise im Vergleich zu bekannten Antihypertonica eine überlegene Wirksamkeit.

Die Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Kondensation von substituierten Phenyl-2-pyrrolidonen der allgemeinen Formel II



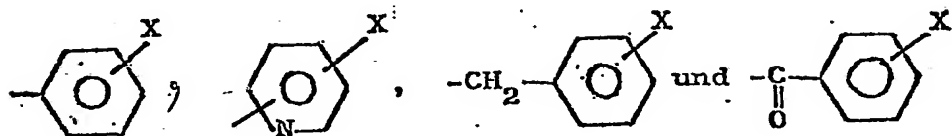
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$  und  $n$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben und  $X$  Chlor oder mit dem  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine Epoxidgruppierung darstellt, mit einem sekundären cyclischen Amin der allgemeinen Formel III



worin

$A$  Sauerstoff, Schwefel,  $\text{>N-R}_5$  und  $\text{>CH-R}_5$  mit  $R_5$  in der

Bedeutung von H,  (Y = O, S oder N),



(X = H, Alkyl und Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen,  $-\text{CF}_3$  und  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ), bedeutet, in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur und durch eine eventuelle Veresterung freier Hydroxygruppen und durch eine eventuelle Überführung des so erhaltenen freien Amin der Formel I in das entsprechende Salz.

Das erfindungsgemäße Verfahren der Kondensation von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der Formel III erfolgt nach an sich bekannten Methoden.

Geht man von Verbindungen der Formel II aus, bei denen X Chlor bedeutet, wird das sekundäre Amin der Formel III in geringem Überschuß in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem inerten Lösungsmittel angewendet.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Ligroin, Hexan, Benzol und Toluol, Äther wie Diäthyläther, Glykoldimethyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan, Alkohol wie Methanol und i-Propanol sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform und Methylenchlorid, sowie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphor-triamid. Diese Lösungsmittel können auch in Gemischen untereinander verwendet werden.

Basische Kondensationsmittel sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide wie Natrium,

Kalium- und Calciumhydroxid, Alkali- und Erdalkalimetallcarbonate wie Kalium- und Magnesiumcarbonat, Alkalimetallalkoholate wie Natriummethylat und Kalium-tert.-butylat und tertiäre Amine wie Triäthylamin und Tributylamin.

Die Kondensationstemperatur liegt oberhalb Raumtemperatur. Sie liegt im allgemeinen zwischen 60 und 100 °C.

Die Reaktionszeit liegt zwischen einer und acht Stunden.

Geht man von Verbindungen der Formel II aus, bei denen X zusammen mit dem  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine Epoxidgruppierung bildet, wird das sekundäre Amin zweckmäßigerweise nur in molaren Mengen eingesetzt. Das basische Kondensationsmittel ist hierbei entbehrlich. Die Kondensation wird allein in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Reaktionsdauer und -temperatur sind mit der vorbeschriebenen Kondensation vergleichbar.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, bei denen X zusammen mit dem  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine Epoxidgruppierung darstellt, werden, soweit sie nicht bekannt sind, aus den entsprechenden Phenolen in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels mit Epichlorhydrin erhalten.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, bei denen X Chlor bedeutet, werden, soweit sie nicht bekannt sind, aus den vorgenannten Epoxiden durch Umsetzung mit Chlorwasserstoffsäure erhalten.

Sie können aber auch direkt durch Umsetzung der entsprechenden Phenole mit Epichlorhydrin in Gegenwart von katalytischen Mengen einer Base, wie z.B. Piperidin, erhalten werden.

Es ist aber auch möglich, das erfindungsgemäße Verfahren mit Verbindungen der Formel II durchzuführen, bei denen X  $\text{NH}_2$  bedeutet. Diese Verbindungen werden durch Reaktion der

Epoxide mit Ammoniak erhalten. Bei dieser Verfahrensvariante benutzt man zur Kondensation dann statt des sekundären Amins der Formel III eine Bishalogenalkylverbindung.

Die sich gegebenenfalls anschließende Veresterung einer freien Hydroxygruppe erfolgt gleichfalls nach an sich bekannten Methoden. Eine bevorzugte Methode ist die Reaktion mit einem reaktionsfähigen Säurederivat in Gegenwart eines basischen Katalysators wie z.B. der Umsatz mit einem Säurechlorid oder Säureanhydrid in Gegenwart von Pyridin.

Die Salzbildung des freien Amin erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. Hierzu wird das Amin mit der gewünschten Säure aus verdünnter Lösung gefällt. Bevorzugt sind Salze mit der Chlorwasserstoffsäure, wobei sich die Hydrochloride bilden.

Die Erfindung betrifft des weiteren die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Arzneimittel für die Behandlung von Herzgefäßerkrankungen und des Bluthochdruck beim Menschen.

Für therapeutische Zwecke werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oral in einer täglichen Dosis von 0,1 bis 500 mg, vorzugsweise von 1 bis 50 mg, verabreicht.

Die oral zu verabreichenden Darreichungsformen enthalten den Wirkstoff in einer Menge von 0,05 bis etwa 500 mg, vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 25 mg pro Doseinheit.

Für die Verabreichung des Arzneimittels können die Wirkstoffe in Form von Tabletten, eines Granulats, eines Pulvers, von Kapseln u.ä. vorliegen. Der Wirkstoff wird in der Regel zusammen mit Hilfsstoffen oder Trägern verabreicht, wie beispielsweise Lactose, Magnesiumstearat, Kaolin, Saccharose, Maisstärke, Talk, Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Pektin usw.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Die als Rohprodukte bezeichneten Substanzen wurden durch Dünnschichtchromatographie in mindestens 2 Systemen und mit Hilfe von IR-Spektren auf ausreichende Reinheit geprüft. Alle anderen Substanzen sind analysenrein (C,H,N-Bestimmung, IR-, UV- und NMR-Spektren, Dünnschichtchromatographie).

Die Temperaturen werden in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) angegeben.

Die Schmelzpunkte wurden auf der Koflerbank bestimmt.

Die zur Umkristallisation benutzten Lösungsmittel sind in Klammern ( ) hinter den Schmelzpunkten angegeben.

Beispiel 1

15,5 mMol 4-[3-(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon werden in 50 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 15,5 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhitzt man 3 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml 1N Salzsäure aufgenommen und 2mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N Natronlauge alkalisch eingestellt und anschliessend 3mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält in 61%iger Ausbeute 4-[4-Methoxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-phenyl]-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 143-144 °C.

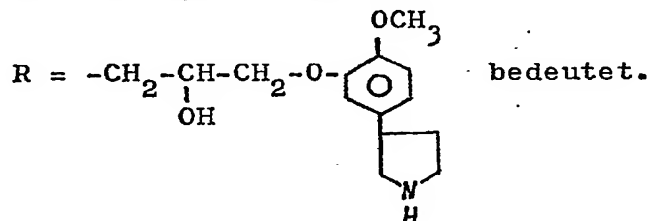
Aus ätherischer Salzsäure fällt das Dihydrochlorid. Schmelzpunkt 167-169 °C.

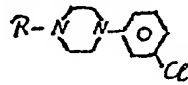
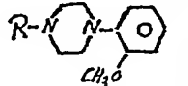
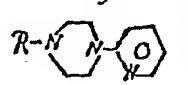
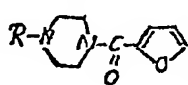
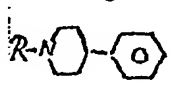

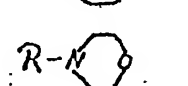
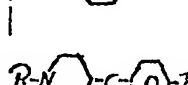
Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[3-(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 124-126 °) erhält man durch Umsetzen von 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit Epichlorhydrin und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

2834114

# Beispiel 2

Nach dem im Beispiel 1 angegebenen Verfahren werden aus 4-[3-(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und einem sekundären Amin die in der folgenden Tabelle angegebenen Verbindungen hergestellt, wobei



Verbindung	Ausbeute %	F. (°C)	Umkristallisiert in	Temperatur [ °C ]	Zeit [ h ]	Lösungsmittel
	63	124-126	Essigester	65	2	Methanol
	54,5	Öl	Chromatographie MeOH/Chlf.: 2/8	65	2,5	Methanol
	61	104-106	Essigester	65	2	Methanol
	33	Öl	Chromatogr. CHCl <sub>3</sub> :CH <sub>3</sub> OH 9:1	83	4	i-Propanol
	64	146-147	Essigester	65	1	Methanol
	20	107-108	Aceton	78	3	Äthanol
	83	92-94	Essigester	65	1,5	Methanol
	47	160	Methanol	65	4	Methanol

030007/0340

### Beispiel 3

Aus 11,5 mMol 4-[4-(2.3-Epoxypropoxy)-3-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 11,5 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man analog dem Verfahren gemäß Beispiel 1 in 74%iger Ausbeute 4-[3-Methoxy-4-(3-(4-phenylpiperazinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 123-125 °C (Äthanol; nach Chromatographie in Methanol/Chloroform:1/1).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[4-(2.3-Epoxypropoxy)-3-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 108-110 °) erhält man durch Umsetzen von 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit Epichlorhydrin und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

### Beispiel 4

Aus 8,6 mMol 4-[3-(2.3-Epoxypropoxy)]-2-pyrrolidon und 8,6 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man gemäß Beispiel 1 in 77%iger Ausbeute 4-{3-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 82-84 °C (Äther; nach Chromatographie in Methanol/Chloroform:2/8).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[3-(2.3-Epoxypropoxy)]-2-pyrrolidon (Öl) erhält man durch Umsetzen von 4-(3-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidon mit Epichlorhydrin und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

### Beispiel 5

Aus 10 mMol 5-[3-(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 10 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man in 52%iger Ausbeute 5-{3-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-4-methoxyphenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 127-131 °C (Äthanol).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 5-[3-(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 140-142 °C) erhält man durch Umsetzen von 5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit Epichlorhydrin und Natriumhydrid in Dimethylformamid.



### Beispiel 6

Aus 10 mMol 3- $\sqrt{3}$ -(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 10 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man in 60%iger Ausbeute 3-{3- $\sqrt{2}$ -Hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxyphenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 146-147 °C.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 3- $\sqrt{3}$ -(2.3-Epoxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 110-112 °C) erhält man durch Umsetzen von 3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit Epichlorhydrin und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

### Beispiel 7

20 mMol 4- $\sqrt{3}$ -(2-Chloräthoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 22 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) und 20 mMol Triäthylamin erhitzt man 6 Stunden auf 100 °C. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel bei 40 °C im Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Essigester aufgenommen, mit halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum abdestilliert.

Man erhält in 15,2 %iger Ausbeute 4-{4-Methoxy-3- $\sqrt{2}$ -(4-phenylpiperazin-1-yl)-äthoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 140-141 °C.

Aus ätherischer Salzsäure fällt das Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 219-221 °C.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4- $\sqrt{3}$ -(2-Chloräthoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 134-138 °C) erhält man durch Umsetzen von 1-Brom-2-chlor-äthan mit 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

Beispiel 8

Aus 5 mMol 4-[3-(3-Chlorpropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 5,5 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man gemäß Beispiel 7 in 22,5%iger Ausbeute 4-{4-Methoxy-3-[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 135-137 °C (Äthanol).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[3-(3-Chlorpropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 128-130 °C) erhält man durch Umsetzen von 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit 1-Brom-3-chlor-propan und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

Beispiel 9

Aus 10 mMol 4-[3-(3-Chlorpropoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 11 mMol 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin erhält man gemäß Beispiel 7 in 23%iger Ausbeute 4-{4-Methoxy-3-[3-(4-fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 204-205 °C (Äthanol; nach Chromatographie Methanol/Chloroform 9/1).

Beispiel 10

Aus 20 mMol 4-[3-(4-Brombutoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 22 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) erhält man in 30%iger Ausbeute 4-{4-Methoxy-3-[4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butoxy]-phenyl}-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 123-124 °C (Essigester).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[3-(4-Brombutoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 116-119 °C) erhält man durch Umsetzen von 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit 1.4-Dibrombutan und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

Beispiel 11

7,5 mMol 4-[4-Methoxy-3-(3-(4-piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon werden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 15 mMol Acetanhydrid erhitzt man 3 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Aceton/Dichlormethan: 1/1) und aus i-Propanol umkristallisiert. Man erhält in 86%iger Ausbeute 4-[4-Methoxy-3-(3-(4-piperazin-1-yl)-2-acetoxypoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 128-133 °C.

Beispiel 12

Nach dem im Beispiel 1 angegebenen Verfahren werden aus 10 mMol 4-[3-(1-Methyl-2.3-epoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon und 10 mMol 1-Phenylpiperazin (95%ig) in 68%iger Ausbeute 4-[4-Methoxy-3-(3-(4-piperazin-1-yl)-1-methyl-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-2-pyrrolidon vom Schmelzpunkt 153-155 °C (Äthanol)

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-[3-(1-Methyl-2.3-epoxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon (F. 121-125 °C) erhält man durch Umsetzen von 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon mit 3-Brom-1.2-epoxy-butan.

(hergestellt nach M. Santelli THL 1977(50), Seite 4397) und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

# DE2834114

de2834114/pn

\*\* SS 2: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.

AN - 1980-13240C [08]

TI - Substd. alkoxy-phenyl-2-pyrrolidone derivs. useful as vasodilators and hypotensives

DC - B03

PA - (SCHD) SCHERING AG

IN - MULLER B; PASCHELKE G; SCHMIECHEN R; SEIDELMANN D

NP - 15

NC - 19

PN - DE2834114 A 19800214 DW1980-08 Ger \*

AP: 1978DE-2834114 19780801

- EP---8645 A 19800319 DW1980-12 Ger

AP: 1979EP-0102507 19790718

- DK7903231 A 19800303 DW1980-13 Dan

- JP55022686 A 19800218 DW1980-13 Jpn

- US4219551 A 19800826 DW1980-37 Eng

AP: 1979US-0062865 19790801

- DD-145104 A 19801119 DW1981-09 Ger

- CA1115701 A 19820105 DW1982-05 Eng

- SU-878197 A 19811030 DW1982-35 Rus

- HUT026376 T 19830928 DW1983-44 Hun

- CS7905308 A 19830624 DW1983-47 Cze

- IL--57926 A 19831031 DW1983-47 Eng

- EP---8645 B 19840905 DW1984-36 Ger

AP: 1979EP-0102507 19790718

- DE2967204 G 19841011 DW1984-42 Ger

- DD-145104 B 19900718 DW1990-50 Ger

- JP91071423 B 19911113 DW1991-49 Jpn

PR - 1978DE-2834114 19780801

IC - C07D-295/08; C07D-409/14; C07D-417/14; A61K-031/40; A61K-031/4015; A61K-031/4025; A61K-031/44; A61K-031/4427; A61K-031/443; A61K-031/445; A61K-031/495; A61P-009/00; A61P-009/12; C07D-207/26; C07D-207/267; C07D-401/12; C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-413/12; C07D-207/00; C07D-401/00; C07D-403/00; C07D-405/00; C07D-413/00

ICAA- A61K-031/40 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/4015 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/4025 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/44 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/4427 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/443 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/445 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/495 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/00 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -]; C07D-207/26 [2006-01 A - I R - -]; C07D-207/267 [2006-01 A L I R - -]; C07D-401/12 [2006-01 A L I R - -]; C07D-401/12 [2006-01 A - I R - -]; C07D-403/12 [2006-01 A - I R - -]; C07D-405/12 [2006-01 A L I R - -]; C07D-413/12 [2006-01 A - I R - -]

ICCA- A61K-031/40 [2006 C L I R - -]; A61K-031/4015 [2006 C L I R - -]; A61K-031/4025 [2006 C L I R - -]; A61K-031/44 [2006 C L I R - -]; A61K-031/4427 [2006 C L I R - -]; A61K-031/445 [2006 C L I R - -]; A61K-031/495 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -]; C07D-207/00 [2006 C - I R - -]; C07D-401/00 [2006 C L I R - -]; C07D-401/00 [2006 C - I R - -]; C07D-403/00 [2006 C - I R - -]; C07D-405/00 [2006 C L I R - -]; C07D-413/00 [2006 C - I R - -]

PCL - 514235500 514255000 514408000 514427000 544058500 544141000 544360000 544372000 546208000 514227800

DS - EP---8645

## DE2834114

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE  
- EP---8645  
Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE  
AB - DE2834114 A  
Pyrrolidone derivs. of formula (I) and their salts are new: (where R1 is H or MeO; R2 and R3 are H, 1-4C alkyl, OH, 1-6C acyloxy or 1-3C alkoxy; m and n are 0-3; A is O, S, NR2 or CHR2; R5 is H a gp. (II) where Y is O, S or N (sic) or an X-substd. phenyl, pyridyl, benzyl or benzoyl gp., where X is H, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, halogen, CF3 or CF3O). (I) are vasodilators and hypotensives useful for treating cardiovascular disorders and hypertension.  
MC - CPI: B07-D03 B12-E01 B12-F01 B12-F05 B12-F07  
UP - 1980-08  
UE - 1980-12; 1980-13; 1980-37; 1981-09; 1982-05; 1982-35; 1983-44; 1983-47; 1984-36; 1984-42; 1990-50; 1991-49  
UE4 - 2006-08